

原発性硬化性胆管炎と発癌

著者	中沼 安二, 富士井 孝彦, 太平 周平, 全 陽
雑誌名	胆と膵 = The Biliary tract & pancreas
巻	26
号	4
ページ	351-357
発行年	2005-04-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/40114

原発性硬化性胆管炎 (PSC) の診療をめぐって

原発性硬化性胆管炎と発癌*

中沼 安二¹⁾・富士井孝彦¹⁾・太平 周平¹⁾・全 陽²⁾

要約：従来より、原発性硬化性胆管炎 (PSC) に胆管癌を合併する症例の存在することが知られているが、その合併頻度は施設により、また地域により異なる。わが国では現時点では非常に少ないと思われる。今後、PSC 症例の管理が十分に行われ、長期生存例が増加すれば、胆管癌を始め、悪性腫瘍の合併が PSC 患者の生命予後に重要となると考えられる。特に、潰瘍性大腸炎を合併する PSC、いわゆる欧米型の PSC で、胆管癌の発生が将来的には欧米レベルになるかもしれない。慢性胆管炎に発生する胆管癌は、多段階発癌を経由すると考えられる。近縁疾患の肝内結石症では慢性胆管炎に関連して 3 段階の胆管上皮内異型病変がみられる。また、発癌機序として、慢性胆管炎に関連して、胆管炎局所で産生される nitric oxide などの活性化酸素種による酸化ストレスに胆管上皮が曝されることが重要と考えられており、これに関連して癌関連遺伝子の活性化や不活性化が発癌過程に関与すると考えられている。

Key words：潰瘍性大腸炎、酸化ストレス、胆管上皮、肝内胆管癌

はじめに

原発性硬化性胆管炎 (PSC) は、肝内外の胆管系が多発性、あるいはびまん性に傷害される原因不明の疾患であり、病理学的には胆管系の非特異的な慢性炎症性変化と線維化を特徴とする¹⁾。PSC 患者で、消化器系の癌の合併することが従来より報告されており、特に胆管系の癌の合併がよく知られており、PSC の重要な予後不良因子の 1 つである^{2~4)}。今後、PSC 患者数の増加あるいは蓄積、高齢化などに伴い、PSC 患者での胆管癌合併の診断と治療が、大きな臨床的チャレンジとなると思われる。そして、PSC 患者での胆管癌合併の実態解明が急務である。

本稿では、PSC にみられる胆管系の悪性腫瘍を、病理学形態学および発癌の観点から概説する。

I. PSC に発生する胆管系腫瘍の頻度

PSC に発生する胆管系の癌として、肝内胆管癌と肝外胆管癌 (本稿では、まとめて胆管癌と呼ぶ) がある (図 1)。さらに胆嚢癌の合併や肝細胞癌の合併も知られている。

1. 疫学

PSC における胆管癌の発生頻度は、欧米では移植時摘出肝を用いた検討を含め、8%~30%と幅広く分布している^{3,5)}。PSC の罹病期間と発癌との関連性はなく、PSC と診断された症例で、比較的初期の段階でも、あるいは進展した段階でも胆管癌の発生することが指摘されている³⁾。Burak らは、161 例の PSC 患者を平均 11.5 年間経過観察した結果、11 例 6.8%に胆管癌が発生したことを報告しており、一般人口での胆管癌の発生に較べ有意に高率であったとしている⁶⁾。Broome らの報告では、PSC における胆管癌の合併は、潰瘍性大腸炎や大腸癌を合併した症例で高いとしている⁴⁾。これらの胆管癌合併 PSC 症例は、高率に長期に及ぶ潰瘍性大腸炎を合併している。PSC に発生する胆管癌が、PSC に関連して発生するのか、あるいは潰瘍性大腸炎に関連して発生するのかに関しては、さらなる疫

* Development of Carcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis

1) 金沢大学医学系研究科形態機能病理学 (〒920-8640 金沢市宝町 13-1)

2) 金沢大学附属病院病理部

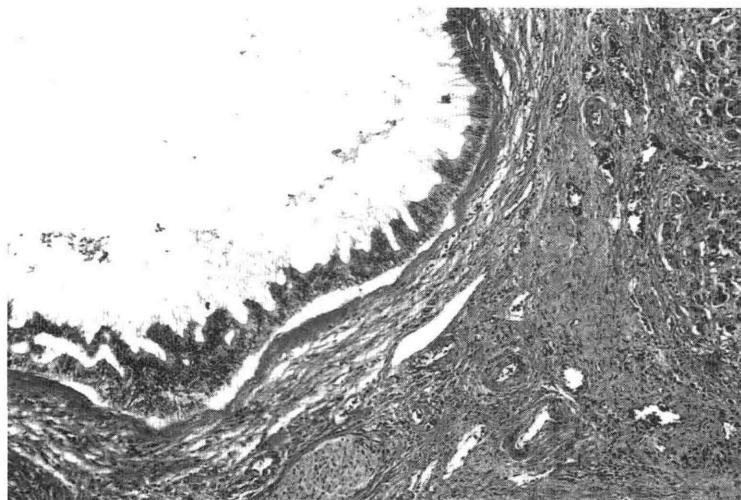


図 1 原発性硬化性胆管炎にみられた胆管癌 (HE 染色)
胆管内腔に異型性の強い腺癌を見る。

学的調査や多因子解析が必要であろう。

わが国では、滝川らが全国各研究施設へのアンケート調査を行っており、1997年に発表された報告では、PSCでの胆管癌合併は192例中7例(3.6%)であり、死亡例では44例中5例(11%)であったと報告している⁷⁾。2004年に発表されたアンケート調査結果では、胆道系の癌が、388例中15例(4.3%)にみられたと報告している⁸⁾。欧米での報告に比べ、合併頻度は低い。その一因として、欧米では潰瘍性大腸炎を合併するPSCが相対的に多いためかもしれない。わが国では、潰瘍性大腸炎を合併する率は欧米に比し、低いことが指摘されている^{7,8)}。

従来より、PSCに発生する胆管癌の合併率は、地域によりまた施設により大きく異なることが指摘されている。欧米でも、(故)Ishak教授は「AFIPの経験として、PSCに合併する胆管癌症例をほとんど経験したことがない」と言っており(私信)、わが国でも、各々の研究施設でPSCの経過中に胆管癌を合併したことが確実な症例は、稀と思われる。しかし、ノルウェーなどの北欧からはPSCを合併する胆管癌の研究報告が多い。胆管癌を合併するPSCの頻度の差は、世界レベルでの人種や文化、習慣の違いに由来しているのかもしれない。さらに、日常の具体的な症例の検討で、PSCを合併しないslow growingな硬化型肝内胆管癌あるいは胆管浸潤型の胆管癌とPSCに合併した胆管癌をどのように鑑別するのか、特にPSCの初診時すでに胆管癌を合併している症例、あるいは経過観察比較的早期に胆管癌を合併した場合、PSCの診断そのものがかなり困難なことが多い。

2. 診断、鑑別診断

PSCに合併する肝胆道系疾患の癌の診断は、臨床的、生化学的、各種画像でなされ、組織学的検査で確認される。しかし、PSC自体、肝内外胆管の炎症性線維化と胆管内腔の狭小化・拡張を特徴としており、PSCに合併する胆管系腫瘍の診断は、特に早期例では困難なことが多い。一般的に、PSCにおける胆管癌合併を示唆する臨床症状、画像、検査成績(特にCEA, CA19-9等)の鑑別点に関しては、他著を参考にして頂きたい⁹⁻¹¹⁾。特に、胆汁細胞診の有効性が最近、指摘されている¹¹⁾。PSC患者での肝移植時期の決定に、胆管癌合併の有無の決定が重要である¹²⁾。しかし、胆汁採取そのものが侵襲的であり、さらに陽性率がそれほど、高くない。肝胆管系の腫瘍を合併するPSCの予後は不良とされ、多くの肝移植の施設でこれらの合併PSC症例には肝移植の適応はないと考えている。PSC患者では、病期や罹病期間に関係なく、胆管癌が発生するとされており、PSCでの胆管癌の早期発見がきわめて重要であり、これにより胆管癌の切除あるいは肝移植が可能となる。さらには、予防的な治療法の模索も今後、検討しなければならないと思われる。

II. PSCに発生する肝内胆管癌の発癌・進展のプロセス

PSCや肝内結石症などの慢性に経過する炎症性胆道系疾患に胆管癌の合併することが、従来より知られている。これら症例の肝内胆管(特に肝内大型胆管)での発癌に関連して、種々の胆管上皮異型病変がみられる。具体的な前癌病変あるいは先行病変として、胆

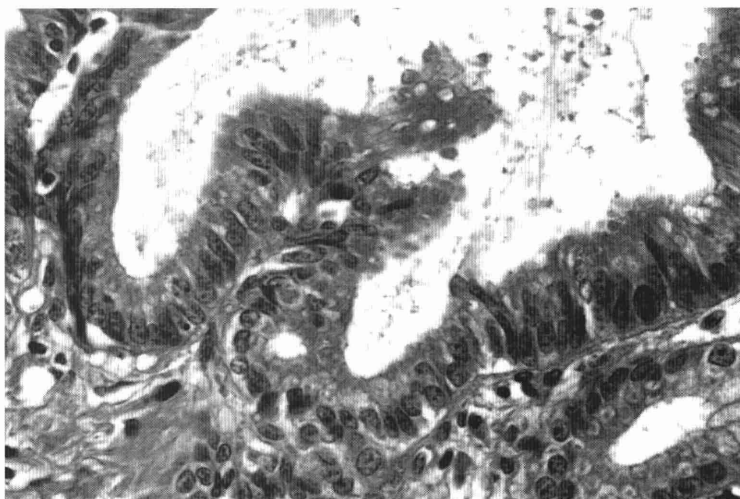


図 2 肝内結石症にみられた胆管上皮層内異型病変 (BilIN 2)：前癌病変 (高度異型の胆管上皮ディスプラジア), HE 染色

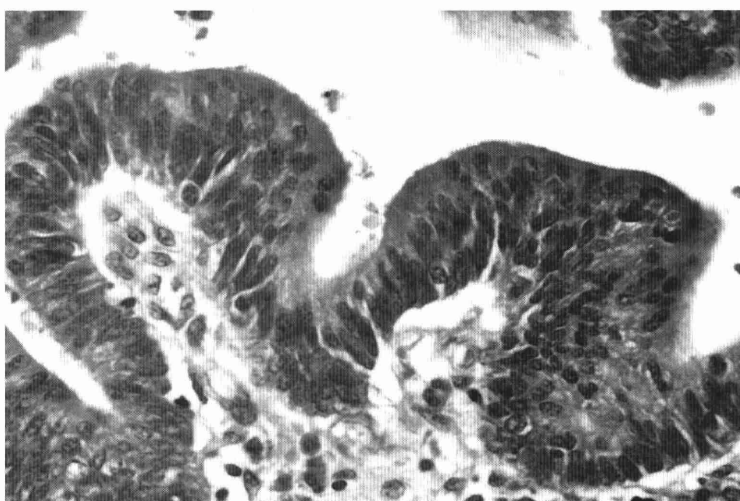


図 3 肝内結石症にみられた胆管上皮層内異型病変 (BilIN 3)：上皮内癌, HE 染色

管上皮ディスプラジア biliary epithelial dysplasia や胆管上皮の異型過形成 atypical hyperplasia of biliary epithelium などが報告され、注目されている (図 2, 3)^{13,14)}。これらの慢性胆管炎に発生する胆管癌の発生・進展プロセスには、共通するメカニズムが存在する可能性がある。

1. 慢性胆管炎に合併する胆管癌の多段階発癌

胆管癌は、多くの症例で正常な胆管あるいは肝臓から発生する。しかし、少数ではあるが、肝内胆管に先行病変が報告されている。われわれは最近、肝内結石症に合併する胆管癌の前癌病変、多段階発癌を特徴付ける病変を interobserver agreement により検討し、診断基準と分類に関する一応の統一見解に達したので、紹介する^{15,16)}。従来、このような検討はなされてい

ない。

①Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN)：肝内結石症では 5～10%の症例で肝内胆管癌の合併があり、さらに肝内結石症の肝内大型胆管には種々の胆管上皮内異型病変がしばしばみられ、肝内胆管癌の前癌状態と考えられている¹⁴⁻¹⁷⁾。これまでに胆管上皮内異型病変に関して統一された診断基準はなく、各診断者が独自の診断基準で診断しているのが現状である。膵臓や子宮などの他臓器でも上皮内異型病変は前癌状態として注目され、その診断基準の統一化が、日常診療のみならず、発癌研究の分野においても必要不可欠と考えられている¹⁷⁻²³⁾。膵臓や前立腺などの臓器では、上皮内異型病変の診断基準は異型病変の形態的指標に基づいて分類されている²¹⁻²³⁾。さらに、p53, p16 など

表 1 胆管上皮内異型病変の診断基準

BiIN-3*
乳頭状病変
・明らかに悪性といえる細胞異型を伴う
・悪性といえるほどの細胞異型はなく、びまん性もしくは部分的に細胞極性の乱れあり
低乳頭状・平坦病変
・明らかに悪性といえる細胞異型を伴う
・悪性といえるほどの細胞異型はなく、びまん性に細胞極性の乱れあり
BiIN-2
乳頭状病変
・明確な核形不整があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、細胞極性の乱れは軽い
低乳頭状・平坦病変
・明確な核形不整があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、部分的に細胞極性の乱れを伴う
BiIN-1
乳頭状病変
・腫瘍性の細胞異型があるがその程度は軽く、細胞極性の乱れは軽い
低乳頭状・平坦病変
・腫瘍性の細胞異型があるが悪性といえるほどの細胞異型はなく、細胞極性の乱れは軽い
過形成・再生異型 (hyperplasia or regenerative change)
乳頭状病変
・細胞密度の増加が主体の病変で、明らかな腫瘍性の細胞異型はない
低乳頭状・平坦病変
・細胞密度の増加が主体の病変で、明らかな腫瘍性の細胞異型はない

*BiIN, biliary intraepithelial neoplasia

の癌関連物質や Ki-67 などの細胞増殖マーカーの免疫染色を併用することで、診断一致率を向上する試みもなされている^{24~26)}。

今回、厚生省特定疾患調査研究班肝内結石症調査研究班（班長：杏林大学 跡見 裕教授）の発癌ワーキンググループが中心となり多施設共同研究が行われ、慢性胆管炎、特に肝内結石症を背景にみられる肝内胆管癌の上皮内異型病変の検討が行われた（表 1）¹⁶⁾。肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変 30 病変の組織写真をデジタル撮影し、10 名の病理医に配布し検討し、これらの病変を胆管上皮内異型病変 biliary intraepithelial neoplasia (BiIN) と称すること、さらに各病変を過形成・再生異型、低異型度上皮内腫瘍 (BiIN-1)、高異型度上皮内腫瘍 (BiIN-2)、上皮内癌 (BiIN-3) の 4 段階に分類することを提案した。この胆管上皮内異型病変の診断基準が、慢性胆管炎を背景に、多段階的に発生進展する胆管上皮異型病変の病態解析における形態的指標になればと期待している。

PSC の肝内胆管でも、約 60% の症例に胆管上皮 dysplasia の出現することが知られており、多段階発癌の可能性が高い。われわれが今回提唱した BiIN の概念が PSC でも実践できると考えている。

②胆管内乳頭状腫瘍 IPNB (intraductal papillary neoplasia of bile duct)：IPNB は、胆管内腔内に乳頭状に増殖する胆管上皮の腫瘍性病変であり、しばしば胆管内腔の拡張と過剰な粘液産生を伴う。同時性、異時性に多発する傾向があり、臨床的には黄疸や胆管炎

で発症する。病理学組織的には、既に癌化している病変、あるいは前癌状態の病変があり、浸潤例では粘液癌の形態を示すことが多いとされ²⁷⁾、外科的切除例の予後は比較的良好とされている。臍にみられる管腔内乳頭状粘液性腫瘍 IPMT に相当すると考えられている。IPNB は、正常の胆管にも発生するが、カリリ病、肝内結石症等の病的肝にも発生し²⁸⁾、PSC でも、乳頭状の dysplasia 病変を合併する症例が報告されている²⁹⁾。IPNB と BiIN との異同や鑑別は、今後の研究課題と考えられる。

2. PSC に発生する胆管癌の分子機構

従来より、慢性炎症を背景に発生する癌腫の意義や発生機序が多くの臓器で検討されている。PSC や肝内結石症に発生する胆管癌は、慢性胆管炎を背景に発生すると考えられる。上述したごとく、疫学的また臨床的に慢性胆管炎と胆管癌との関連性が指摘されているが、癌化の分子機構に関して不明な点が多い。慢性の胆管炎では、慢性炎症、特に局所で産生される TNF- α などの炎症性サイトカインによる誘導型酸化窒素合成酵素 iNOS の誘導・産生、さらには活性化酸素種の一つである一酸化窒素 (NO) の産生が亢進し、胆管上皮は酸化ストレスに曝される。酸化ストレスは、複数の重要な癌関連遺伝子、特に癌抑制遺伝子を不活化し、悪性腫瘍のイニシエーションやプロモーション過程で重要と考えられている³⁰⁾。NO は、DNA に直接作用し、酸化、窒化、さらに脱アミノ化等を誘導し、さらに損傷を受けた DNA の修復プロセスを障害し、こ

れらが突然変異性に関係し、発癌に関連することが最近、報告されている^{2,30)}。さらに、NOは血管新生やアポトーシス抑制にも関係することが報告されている。最近、Tanaiら、Ahrendtらは、PSCに合併する胆管癌において、癌抑制遺伝子p16^{INK4a}のプロモーター領域でのメチル化あるいは点突然変異がしばしばみられ、p16^{INK4a}の不活性化がしばしばみられることを報告している^{2,31)}。肝内結石症に合併する肝内胆管癌あるいはIPNBでも、類似の遺伝子異常が注目されている³²⁾。しかし、同じく肝内胆管の慢性炎症性疾患である原発性胆汁性肝硬変(PBC)でも、肝内胆管上皮は大量のNOに曝されてると考えられ、胆管崩壊に関係するとされている³³⁾。しかし、PBCでは胆管癌の合併はほとんどない。胆管の解剖学的なレベル(PBCでは肝内小型胆管が傷害される)や酸化ストレス以外の因子の関与が胆管上皮の癌化に関係していると考えられる。その他、進展例ではp53の不活化やK-rasの突然変異も報告されている³⁴⁾。

また、Endoらは、PSCや肝内結石症、およびこれらの疾患から発生した胆管癌を免疫組織化学的に検討し、これら疾患の大型胆管から発生した胆管癌では、ERBB-2やCOX-2の発現亢進があり、これら分子の発現増加が胆管上皮の癌化に関連するとを報告している³⁵⁾。また最近、Wienckeら³⁶⁾は、PSC患者の遺伝子背景を165例のノルウェーのPSC患者を用い検討し、matrix metalloproteinase (MMP)-1とMMP-3(癌の組織内浸潤に関連する酵素)のプロモーター領域の遺伝子多型を検討し、潰瘍性大腸炎を伴うPSCでは、伴わないPSCに比べ、MMP-3のアリル5Aが高率であり、さらに胆管癌を伴うPSCでは、伴わないPSCに比し、MMP-1のアリル1が高率であったとしている。現在、世界の他の地域での追試はないが、このMMPの遺伝子多型が、北欧で胆管癌を伴うPSCが多く報告される一因かもしれない。

III. PSCに合併するその他の悪性腫瘍

PSCでは、胆管癌に加え、以下の臓器にも癌の発生することが知られている。

①胆嚢癌：Bucklesらの報告では、PSC患者で胆嚢にポリープを認めた場合、半数以上は胆嚢癌であり、残りの症例でもディスプラジアのみられることを報告している³⁷⁾。最近、YamamotoらはPSCでポリープ状の早期胆嚢癌を見出し、外科的に切除した症例を報告し、PSC患者で胆嚢病変や胆嚢癌の早期発見が重要だとしている³⁸⁾。

②大腸癌：潰瘍性大腸炎は、大腸癌を合併することが知られているが、PSCを合併する潰瘍性大腸炎では、大腸癌の合併するリスクが高いとされている。

③肝細胞癌：頻度はさらに低いですが、PSC患者に、肝細胞癌の合併することが報告されている。欧米の肝移植を用いた研究では、2%の率で肝細胞癌を合併するとされ⁵⁾、罹病期間の長いPSCや末期の肝硬変期の例に発生しやすいことが指摘されている³⁾。他の肝硬変に発生する肝細胞癌と類似の発癌機構が存在しているのかもしれない。

ま と め

PSCに肝内胆管癌を合併する頻度は、施設により、また地域により異なる。わが国では現時点では非常に少ないと思われるが、今後、PSC症例の管理が十分に行われ、長期生存例が増加すれば、胆管癌を始め、悪性腫瘍の合併がPSC患者の生命予後に重要となると考えられる。特に、潰瘍性大腸炎を合併するPSC、いわゆる欧米型のPSCでは、胆管癌の発生が将来的には欧米レベルになるかもしれない。しかし、潰瘍性大腸炎を合併しないPSCあるいは類縁疾患(自己免疫性膵炎に合併するIgG4関連の硬化性胆管炎)に関しては、胆管癌の発癌の頻度やその機序は、まったく不明の状態である。

参 考 文 献

- 1) Nakanuma Y, Harada K, Katayanagi K, et al.: Definition and pathology of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **6**: 333-342, 1999.
- 2) Tanai M, Higuchi H, Burgart LJ, et al.: p16^{INK4a} promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* **123**: 1090-1098, 2002.
- 3) Leidenius M, Hockersted K, Broome U, et al.: Hepatobiliary carcinoma in primary sclerosing cholangitis: a case control study. *J Hepatol* **34**: 792-798, 2001.
- 4) Broome U, Lofberg R, Veress B, et al.: Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* **22**: 1404-1408, 1995.
- 5) Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al.: Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* **27**: 512-516, 1997.

- 6) Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. : Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* **99** : 523-526, 2004.
- 7) Takikawa H, Manabe T : Primary sclerosing cholangitis in Japan—analysis of 192 cases. *J Gastroenterol* **32** : 134-137, 1997.
- 8) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al. : Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan ; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* **29** : 153-159, 2004.
- 9) Bergquist A, Glaumann H, Persson B, et al. : Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis : a case-control study. *Hepatology* **27** : 311-316, 1998.
- 10) MacCarty RL, LaRusso NF, May GR, et al. : Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis : cholangiographic appearances. *Radiology* **156** : 43-46, 1985.
- 11) Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemo KD, et al. : Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* **171** : 147-152, 1996.
- 12) Cobb CJ, Floyd WN Jr. : Usefulness of bile cytology in the diagnostic management of patients with biliary tract obstruction. *Acta Cytol* **29** : 93-100, 1985.
- 13) Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, et al. : Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **406** : 45-58, 1985.
- 14) Terada T, Nakanuma Y, Ohta T, et al. : Histological features and interphase nucleolar organizer regions in hyperplastic, dysplastic and neoplastic epithelium of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Histopathology* **21** : 233-240, 1992.
- 15) Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, et al. : Proposal of histologic criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesion of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma : preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int* (in press).
- 16) 中沼安二, 二村雄次, 味岡洋一, ほか : 肝内結石症に合併した胆管上皮内異型病変の分類とその診断基準の作成—多施設共同研究—. 厚生省特定疾患調査研究班 (班長 : 跡見 裕) 平成 16 年度研究報告書, 2005.
- 17) Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M : Cholangiocarcinoma : recent progress. Part 1 : epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 1049-1055, 2002.
- 18) Chen MF, Jan YY, Jeng LB, et al. : Intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **6** : 136-141, 1999.
- 19) Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. : p16^{INK4a} immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* **26** : 1389-1399, 2002.
- 20) Kullmann F, Fadaie M, Gross V, et al. : Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **8** : 371-379, 1996.
- 21) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. : Pancreatic intraepithelial neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* **25** : 579-586, 2001.
- 22) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. : An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* **28** : 977-987, 2004.
- 23) Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al. : Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* **19** : 873-886, 1995.
- 24) Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. : p16^{INK4a} immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* **26** : 1389-1399, 2002.
- 25) Kullmann F, Fadaie M, Gross V, et al. : Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **8** : 371-379, 1996.
- 26) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. : Pancreatic intraepithelial neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* **25** : 579-586, 2001.
- 27) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. : Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* **17** : 851-861, 2002.
- 28) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* **34** : 651-658, 2001.
- 29) Ludwig J, Wahlstrom HE, Batts KP, et al. : Papillary bile duct dysplasia in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **102** : 2134-2138, 1992.
- 30) Jaiswal M, LaRusso NF, Shapiro RA, et al. : Nitric oxide-mediated inhibition of DNA repair potentiates oxidative DNA damage in cholangiocytes. *Gastroenterology* **120** : 190-199, 2001.
- 31) Ahrendt SA, Eisenberger CF, Yip L, et al. : Related Chromosome 9p21 loss and p16 inactivation in pri-

- mary sclerosing cholangitis-associated cholangiocarcinoma. *J Surg Res* **84** : 88-93, 1999.
- 32) Ishikawa A, Sasaki M, Sato Y, et al. : Frequent p16 ink4a inactivation is an early and frequent event of intraductal papillary neoplasm of the liver arising in hepatolithiasis. *Hum Pathol* **435** : 1505-1514, 2004.
 - 33) Sasaki M, Ikeda H, Haga H, et al. : Frequent cellular senescence in small bile ducts in primary biliary cirrhosis : a possible role in bile duct loss. *J Pathol* **205** : 451-459, 2005.
 - 34) Ahrendt SA, Rashid A, Chow JT, et al. : p53 overexpression and K-ras gene mutations in primary sclerosing cholangitis-associated biliary tract cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **7** : 426-231, 2000.
 - 35) Endo K, Yoon BI, Pairojkul C, Demetris AJ, et al. : ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* **36** : 439-450, 2002.
 - 36) Wiencke K, Louka AS, Spurkland A, et al. : Association of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter polymorphisms with clinical subsets of Norwegian primary sclerosing cholangitis patients. *J Hepatol* **41** : 209-214, 2004.
 - 37) Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. : In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* **97** : 1138-1142, 2002.
 - 38) Yamamoto T, Uki K, Takeuchi K, et al. : Early gallbladder carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Gastroenterol* **38** : 704-706, 2003.

* * *